



# **TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

## **Doença de Ménière: uma revisão histórica e fisiopatológica**

Miguel Pedro Soares Sobrado

---

**ABRIL 2019**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Doença de Ménière: uma revisão histórica e fisiopatológica**

Miguel Pedro Soares Sobrado

**Orientado por:**

Dr. Marco Alveirinho Simão

---

**ABRIL 2019**

## **RESUMO**

A Doença de Ménière (DM) é uma patologia considerada muito fascinante pela comunidade científica devido à sua dificuldade diagnóstica, não existindo ainda um consenso quanto à fisiopatologia desta doença, sendo a hidropsia endolinfática (HE) a única anomalia patológica observada constantemente.

A DM corresponde a lesões no ouvido interno, apresentando como sintomatologia: episódios súbitos de vertigem, perda de audição flutuante, acufenos e sensação de pressão auricular.

Neste trabalho, pretende-se fazer uma revisão histórica e fisiopatológica desta doença, abordando concomitantemente o que se sabe sobre a HE, qual a etiopatologia subjacente a este fenómeno e quais as perspectivas futuras da DM. Desta forma, realizei uma pesquisa na plataforma pubmed, com os seguintes termos: “Ménière disease”, “history of Ménière’s disease”, “physiopathology of Ménière’s disease”, “epidemiology of Ménière’s disease”, “endolymphatic hydrops” e “Ménière’s disease imaging”. A pesquisa incidiu sobre artigos publicados no período entre 1938 e 2018.

Concluí que a DM apresenta uma grande morbilidade, uma vez que a inexistência de uma fisiopatologia comumente aceite implica uma enorme dificuldade no diagnóstico precoce da doença. O desenvolvimento e aprimoramento de meios de diagnóstico mais específicos poderá ser o componente que falta para se proceder a um tratamento conciso e correto desta patologia.

Palavras chave: Doença de Ménière; Hidropsia Endolinfática; Ouvido Interno; Saco Endolinfático; Ducto Endolinfático.

## **ABSTRACT**

Ménière's disease is a pathology considered very fascinating by the scientific community due to its diagnostic difficulty and there is no consensus regarding the pathophysiology underlying this disease with endolymphatic hydrops being the only pathological anomaly observed constantly.

Ménière's disease corresponds to lesions in the inner ear, presenting as symptomatology, sudden episodes of vertigo, fluctuating hearing loss, tinnitus and sensation of aural pressure.

In this work, I intend to make a historical and pathophysiological review of this disease, concomitantly addressing what is known about endolymphatic hydrops, what is the etiopatology underlying this phenomenon and what are the future prospects of Ménière's disease. In this way, I performed a search on the pubmed platform, with the following terms: "Ménière disease", "history of Ménière's disease", "physiopathology of Ménière's disease", "epidemiology of Ménière's disease", "endolymphatic hydrops" and "Ménière's disease imaging". The research focused on articles published in the period between 1938 and 2018.

I concluded that Ménière's disease presents a great morbidity, since the absence of a pathophysiology commonly accepted implies an enormous difficulty in the early diagnosis of the disease. The development and improvement of more specific means of diagnosis may be the missing component for a concise and correct treatment of this pathology.

Key words: Ménière's Disease; Endolymphatic Hydrops; Inner Ear; Endolymphatic sac; Endolymphatic duct.

## ÍNDICE

Resumo.....	3
Abstract.....	3
Abreviaturas.....	6
Introdução.....	7
Epidemiologia.....	8
Perspetiva histórica.....	9
Década de 30.....	9
Década de 40.....	9
Década de 50.....	9
Década de 60.....	10
Década de 70.....	10
Década de 80.....	10
Década de 90.....	11
Século XXI .....	12
Hidropsia endolinfática.....	14
Etiopatologias da Doença de Ménière.....	16
Diminuição do clearance de endolinfa.....	16
Disrupção da secreção de endolinfa.....	17
Mecanismos hormonais.....	18
Desequilíbrio hemodinâmico.....	18
Alergia e autoimunidade.....	19
Predisposição genética.....	19
Falha na regulação da pressão do ouvido interno.....	20
Perspetivas futuras – Técnicas de imagem .....	21
Conclusão .....	22
Agradecimentos.....	23
Bibliografia.....	24

## **ABREVIATURAS**

**DM:** Doença de Ménière

**HE:** Hidropsia endolinfática

**SE:** Saco endolinfático

**DE:** Ducto endolinfático

**PS:** Potencial de somação

**RMN:** Ressonância magnética nuclear

## INTRODUÇÃO

A DM é uma condição crónica, definida como o distúrbio clínico da HE idiopática e que reflete uma lesão no ouvido interno <sup>1, 2</sup>. A DM caracteriza-se por episódios de vertigem recorrentes e espontâneos, perda de audição flutuante, acufenos e sensação de pressão auricular<sup>1</sup>. Concomitantemente, os doentes também se queixam de problemas na marcha, instabilidade postural e náuseas<sup>2</sup>.

A DM exhibe um padrão remitente recidivante, com ataques episódicos, seguidos por períodos de restituição da função auditiva e vestibular<sup>3</sup>. Tipicamente, a história natural da DM, vai provocar uma diminuição da função auditiva e vestibular ao longo do tempo<sup>3</sup>.

A DM foi primeiramente descrita por Prosper Ménière em 1861, sendo o primeiro a associar esta sintomatologia a patologia do ouvido interno e não a uma doença cerebral, como era considerada na altura<sup>4</sup>.

O estado fisiopatológico subjacente na DM é a HE, que só pode ser demonstrada com um elevado grau de certeza após o estudo histopatológico dos ossos temporais<sup>1</sup>. Desta forma, como estas descobertas patológicas só podem ser confirmadas inequivocamente em estudos *post mortem*, e devido à manifestação variável dos vários sintomas audiovestibulares característicos desta doença, os sistemas de classificação diagnóstica têm sido repetitivamente modificados <sup>2</sup>.

Muitos fatores têm sido propostos como os responsáveis para o desenvolvimento da HE, nomeadamente: diminuição do clearance de endolinfa, disrupção da secreção de endolinfa, mecanismos hormonais, desequilíbrios hemodinâmicos, alergia, autoimunidade, predisposição genética e falha na regulação da pressão do ouvido interno<sup>4,5</sup>.

Devido à dificuldade de diagnóstico e, conseqüentemente, no tratamento desta patologia, os indivíduos portadores de DM apresentam uma qualidade de vida significativamente diminuída, tanto física como mentalmente<sup>6</sup>.

## **EPIDEMIOLOGIA**

A prevalência da DM é de aproximadamente 10-150 casos em 100000 habitantes<sup>4</sup>. A idade de aparecimento varia entre a terceira e sétima décadas de vida, com uma incidência ligeiramente superior no sexo feminino<sup>7</sup>. Existe também uma maior incidência de DM em pessoas mais velhas, obesas e de etnia caucasiana<sup>7</sup>. Para além disto, a DM é associada a co-morbilidades, nomeadamente: artrite, psoríase, doença do refluxo gastroesofágico, síndrome do intestino irritável e enxaqueca<sup>7</sup>.



## PERSPETIVA HISTÓRICA

Pela primeira vez em 1861, Prosper Ménière, atribuiu a vertigem e as doenças da marcha, como sendo resultado de lesões do ouvido interno e não de lesões cerebrais.<sup>8</sup>

Apesar da DM, ter sido descrita em finais do século XIX, foi apenas no final da década de 30 do século XX, que começaram a surgir algumas teorias relativamente à fisiopatologia da DM.

- **Década de 30**

Em 1938, Hallpike *et al*, analisaram os ossos temporais de dois portadores da DM e observaram a dilatação do sistema endolinfático<sup>9</sup>. Esta dilatação, aparentemente idiopática afetava principalmente o órgão de corti e o sáculo<sup>9</sup>. Uma vez atingida a dilatação máxima deste sistema, o sistema fluido do labirinto membranoso, torna-se extremamente sensível em resposta ao aumento da pressão originado pelo aumento de volume da endolinfa<sup>9</sup>. Hallpike supôs então, que os sintomas característicos da DM, se devem à asfixia dos órgãos terminais labirínticos, devido ao aumento da pressão originado pelo aumento da endolinfa circulante<sup>9</sup>.

- **Década de 40**

A meio da década de 40, as principais causas descritas para a HE eram:

- Obstrução da trompa de Eustáquio que resultava em alterações secundárias de pressão no labirinto;
- Disfunção vascular, dilatação ou alteração na permeabilidade da parede capilar;
- Retenção de água ou eletrólitos;
- Alergia;
- Infeção bacteriana<sup>10</sup>.

- **Década de 50**

Na década de 50, os conhecimentos relativamente ao aparecimento da hidropsia endolinfática, não avançaram muito. Vários estudos histológicos apontavam para uma falha primária dos mecanismos de absorção do saco endolinfático (SE)<sup>11</sup>.

No entanto, esta evidência não era considerada forte<sup>11</sup>. Os estudos *post mortem* dos ossos temporais não deram uma explicação total da doença, apenas permitiram supor que os eventos essenciais à manifestação da doença se devem a recorrentes episódios de distensão endolinfática<sup>11</sup>. Como resultado das variações fisiológicas e químicas, que acompanham a distensão, as células sensoriais da audição e do equilíbrio também sofrem alterações estruturais com resultante repercussão na audição e equilíbrio<sup>11</sup>.

- **Década de 60**

Em 1965, Kimura e Schuknecht, realizaram um estudo em porquinhos da Índia em que provocaram uma obliteração do SE e do ducto endolinfático (DE)<sup>12</sup>. Ao realizarem o exame ao ouvido interno observaram que, em todos os porquinhos da Índia que serviram de cobaia, se tinha desenvolvido HE nos sistemas vestibulares e cocleares<sup>12</sup>. Tais alterações são similares às observadas em indivíduos com DM. Sugerem que um dos fatores que pode contribuir para a manifestação da DM é uma alteração nos mecanismos de reabsorção endolinfática, devido a anomalias no SE e DE<sup>12</sup>. Este foi o primeiro modelo animal confiável que demonstrou a HE<sup>5</sup>.

- **Década de 70**

Em 1972, o comitê de Som e Equilíbrio da Academia Americana de Oftalmologia e Otorrinolaringologia, definiu a DM como uma doença do ouvido interno membranoso caracterizada por surdez, vertigem e acufenos, tendo como patologia subjacente a presença de uma distensão hidrópica do sistema endolinfático – HE<sup>13</sup>.

A HE é a única anomalia patológica observada constantemente por microscopia. Desta forma, formulou-se a seguinte hipótese central: apesar de inúmeros fatores etiológicos serem os responsáveis pelo surgimento da HE, é a sua existência que é responsável pelos sintomas característicos da DM<sup>5</sup>.

- **Década de 80**

Em 1981, Yazawa *et al*, analisaram 5 espécimes de SE e constataram que em todos eles foi encontrada fibrose perisacular<sup>14</sup>. Este é um achado muito comum em espécimes cirúrgicos retirados de doentes com DM<sup>14</sup>. Em casos normais, a endolinfa é absorvida pelas células epiteliais do SE<sup>14</sup>. Se existe uma fibrose perisacular extensa no SE, essa absorção é comprometida, pelo que a endolinfa se acumula no canal coclear, o que origina HE<sup>14</sup>. Desta forma, a fibrose do SE é, em parte, responsável pelo surgimento de HE<sup>14</sup>.

Em 1989, Merchant e Thedincer, realizaram uma avaliação sistemática de casos reportados e descobertas histopatológicas de ossos temporais, para testarem se, de facto, a DM se associa sempre a HE<sup>13</sup>. Constaram que em todos os casos em que estava presente a DM, existia HE não atribuída a outras causas, portanto idiopática. No entanto, verificaram também que alguns doentes com HE idiopática não exibiam, nos seus registos médicos, DM<sup>13</sup>.

Desta forma, constata-se que a hipótese central é posta em causa, uma vez que, sendo a hidropsia a responsável pelo surgimento dos sintomas característicos da DM, seria expectável que todos os portadores de HE, fossem portadores da DM, o que não se verifica<sup>5</sup>. Assim, consideraram a HE como um marcador histológico da DM e não como a causa direta dos sintomas<sup>5</sup>.

- **Década de 90**

Até 1995, apenas 100 casos de DM foram reportados e, muitos desses, basearam-se em informação clínica insuficiente<sup>2</sup>.

Em 1995, o comité de Audição e Equilíbrio da Academia Americana de Otorrinolaringologia e Cirurgia da Cabeça e Pescoço, publicou guidelines para o diagnóstico da DM<sup>1</sup>. Nestas guidelines, são incluídas 4 categorias<sup>1</sup>:

- Doença de Ménière certa:
  - DM definida, mais confirmação histopatológica.
- Doença de Ménière definida:
  - Mais de 2 episódios espontâneos e confirmados de vertigem com 20 ou mais minutos de duração.
  - Perda auditiva documentada audiometricamente em, pelo menos, uma ocasião.
  - Acufenos ou sensação de pressão auricular, no ouvido afectado.
  - Outras causas excluídas.
- Doença de Ménière provável:
  - 1 episódio de vertigem definitivo.
  - Perda auditiva documentada audiometricamente em, pelo menos, uma ocasião.

- Acufenos ou sensação de pressão auricular, no ouvido afetado.
- Outras causas excluídas.
- Doença de Ménière possível:
  - Vertigem episódica, do tipo Ménière, sem perda auditiva documentada, ou perda auditiva neurosensorial, flutuante ou fixa, com perda de equilíbrio, mas sem um diagnóstico definitivo.
  - Outras causas excluídas

Em 1996, Nageris *et al*, analisaram ossos temporais com HE que mostravam diferentes graus de deslocamento da membrana basilar para a *scala tympani* da região da cóclea apical<sup>15</sup>. Esta distorção mecânica da membrana basilar poderia alterar a mecânica coclear e levar à perda auditiva neurosensorial<sup>15</sup>. A razão pela qual esta distorção foi unicamente encontrada na região da cóclea apical, deve-se provavelmente ao facto desta região ter uma maior largura e maior elasticidade em comparação com a região basal e também, devido à falta de uma estrutura óssea de suporte<sup>15</sup>. Esta alteração terá sido induzida pela HE, o que traz graves consequências funcionais, uma vez que a membrana basilar e as suas propriedades biomecânicas são essenciais para o bom funcionamento do sistema auditivo<sup>2</sup>.

- **Século XXI**

Em 2015, o Comité de Classificação da sociedade Bárány formulou critérios diagnósticos para a DM, em conjunto com várias organizações nacionais e internacionais<sup>7</sup>. Esta nova classificação, inclui duas categorias: DM definitiva e DM provável<sup>7</sup>.

- Doença de Ménière definitiva
  - Dois ou mais episódios espontâneos de vertigem, com duração de 20 minutos a 12 horas.
  - Perda auditiva neurosensorial documentada de baixa a média frequência, num dos ouvidos, definindo-se o ouvido afetado em pelo menos uma ocasião antes, durante ou após um dos episódios de vertigem.
  - Sintomas auditivos flutuantes (audição, acufenos ou pressão auricular) no ouvido afetado.
  - Não é melhor explicada por outro diagnóstico vestibular.

- Doença de Ménière provável
  - Dois ou mais episódios de vertigem ou tontura, cada um com duração entre 20 minutos e 24 horas.
  - Sintomas auditivos flutuantes (audição, acúfenos ou pressão auricular) no ouvido afetado.
  - Não é melhor explicado por outro diagnóstico vestibular.

Uma diferença interessante é que esta definição, não inclui a HE como necessária para se proceder ao diagnóstico da DM<sup>2</sup>.

Apesar da HE, não ser comumente aceite por todos como a causa principal da DM, esta continua a ser considerada a base patológica da doença<sup>2,3</sup>.

## HIDROPSIA ENDOLINFÁTICA

A endolinfa corresponde a um líquido enriquecido em potássio, que pode ser excessivamente sintetizado ou inadequadamente reabsorvido, resultando numa expansão do espaço endolinfático<sup>3</sup>.

A ablação cirúrgica do SE em animais, tem reproduzido os achados histopatológicos observados em ossos temporais de indivíduos com DM, como é o exemplo da experiência realizada em 1967 por Kimura *et al*<sup>16</sup>. Nesta experiência foram usados 61 porquinhos da Índia em que, quer o SE, quer o DE, foram obliterados cirurgicamente, tendo-se desenvolvido HE<sup>16</sup>. Neste estudo foi possível observar uma distensão progressiva da membrana de Reissner, alterações no órgão de corti, na estria vascular e no gânglio espiral<sup>16</sup>. Apesar das alterações observadas e do desenvolvimento de HE, estes animais que serviram de cobaias, não desenvolveram os sintomas característicos da DM<sup>3</sup>.

Como já foi referido, a DM afeta o ouvido interno, tendo como sintomatologia típica, ataques de vertigem associados a audição flutuante, acufenos e sensação de pressão auricular no ouvido afetado. Esta sintomatologia é explicada, essencialmente pelo desenvolvimento de HE. Existem, atualmente, duas teorias que tentam explicar o surgimento destes sintomas<sup>17</sup>.

Uma das teorias, a considerada mais proeminente, foi elaborada em 1963 por Schuknecht, que constatou que uma acumulação lenta o suficiente de endolinfa, permite dilatações extremas do sistema endolinfático<sup>3</sup>. Estas dilatações extremas, vão culminar na rutura das membranas do labirinto e posterior cicatrização<sup>18</sup>. A rutura da membrana permite que a endolinfa, rica em potássio, saia para o espaço perilinfático e contacte com a superfície basal das células ciliadas, bem como com o 8º par craniano<sup>18</sup>. A excitação inicial e subsequente inibição das células ciliadas, vai originar o fenótipo clínico dos episódios de vertigem<sup>3</sup>. Os sintomas subsistem até se alcançar novamente um equilíbrio bioquímico e estrutural<sup>18</sup>.

Schuknecht, afirma ainda que a fistulização do labirinto membranoso, pode explicar os longos períodos de remissão<sup>18</sup>.

Os declínios auditivos e da função vestibular, a longo termo, podem ser resultado de exposições repetitivas das células vestibulares ciliadas à perilinfa enriquecida em potássio<sup>3</sup>.

A outra teoria, elaborada em 1996, por Gibson, constatou que, em doentes sujeitos a electrocoileografia transtimpânica, após os ataques de vertigem, o potencial de

somação (PS) foi menor do que o que foi testado antes do ataque vertiginoso<sup>19</sup>. Os estudos sugerem que existe um aumento do PS antes dos ataques de vertigem, que diminui durante e após o ataque<sup>19</sup>. É feita então a extrapolação de que se a amplitude do PS é aceite como indicador da quantidade de HE presente, conclui-se então que a HE aumenta antes do ataque, regredindo durante e após este<sup>19</sup>. Esta constatação, contraria a teoria de Schuknecht, uma vez que não suporta a ideia que é a rutura da membrana de Reissner que causa a vertigem, mas sim uma mudança mais gradual<sup>19</sup>.

Outras teorias afirmam que a hidropsia pode aparecer de uma forma episódica, como resultado do aumento súbito da função secretora da estria vascular ou por obstrução espontânea do SE<sup>3</sup>. A distensão hidrópica pode depois originar uma deflexão mecânica da mácula e dos canais semicirculares e assim causar despolarização das células ciliadas, causando vertigem<sup>3</sup>.

Em 1981, Nakashima *et al*, realizaram um estudo em que analisaram de que forma o aumento da pressão no ouvido interno influencia o fluxo sanguíneo coclear<sup>20</sup>. Foi aplicada pressão hidrostática à escala vestibular de porquinhos da Índia e avaliaram-se os potenciais endococleares<sup>20</sup>. Quando a pressão perilinfática atingiu níveis relativamente altos, os potenciais endococleares diminuíram<sup>20</sup>. Assim, supôs-se que as alterações a longo termo da função neurosensorial do aparelho vestibular podem ser consequência do aumento da pressão perilinfática, que originará aumento da resistência vascular, compromisso do fluxo sanguíneo e lesões isquémicas crónicas<sup>3</sup>.

## ETIOPATOLOGIAS DA DOENÇA DE MÉNIÈRE

São várias as etiologias passíveis de originar HE, onde se destacam: diminuição do clearance de endolinfa, disrupção da secreção de endolinfa, mecanismos hormonais, desequilíbrios hemodinâmicos, alergia, autoimunidade, predisposição genética e falha na regulação de pressão do ouvido interno.

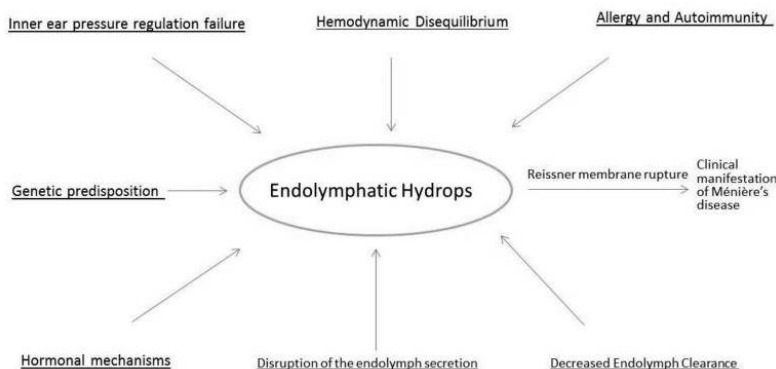


Figura 1: Etiopatologias da DM (adaptado de Oberman *et al*, 2017)

- **Diminuição do clearance endolinfa**

- Saco endolinfático: a disfunção do SE pode estar na gênese da DM. No ouvido interno sem alterações, a produção de endolinfa pela estria vascular é constante, existindo um fluxo radial de íons da endolinfa para a membrana basilar<sup>17</sup>. Quando existe um excesso de endolinfa, o SE faz essa remoção, através do fluxo longitudinal, ou seja, da cóclea para o saco endolinfático<sup>4,11</sup>.

Na DM, o SE aparenta ser incapaz de fazer a remoção do excesso de endolinfa<sup>4</sup>. Não se sabe o motivo para esta disfunção, existindo algumas teorias que apontam para: traumatismo, vírus, alergia e mecanismos autoimunes, como explicação para estas alterações<sup>4</sup>.

- Ducto endolinfático: o DE situa-se dentro do aqueduto vestibular ósseo<sup>4</sup>. Os osteoblastos, são as células mais ativas e predominantes do osso lamelar e é devido à sua atividade que são formados os canais de volkman e, provavelmente, os microcanais do aqueduto<sup>21</sup>. O processo de microcanalização ossicular começa muito próximo do revestimento epitelial do DE e, na verdade, este processo pode ser programado para ocorrer pela própria proximidade desse epitélio aos osteoblastos daquela região<sup>21</sup>. O desenvolvimento do esqueleto da cápsula ótica é ativado precocemente por moléculas sinalizadoras do epitélio primordial vizinho, incluindo o do DE<sup>21</sup>. A continuidade ao longo da vida desta relação pode resultar em proliferação de osteoblastos e consequente



microcanalização<sup>21</sup>. Michael *et al*, sugerem então que a origem da HE, característica da DM, poderia estar nesta região particular da cápsula ótica<sup>21</sup>. Propõem então, que a lenta degradação dos osteoblastos proliferados, via mecanismos apoptóticos, pode nutrir a endolinfa próxima com iões de potássio<sup>4</sup>.

O DE está em relação próxima com estruturas sensoriais importantes para o equilíbrio, como são exemplos o sáculo e o utrículo. Desta forma, devido à sua proximidade e continuidade com o lúmen destas estruturas, qualquer mudança na composição da endolinfa, pode ser transmitida por difusão para estas estruturas e desencadear a sintomatologia inerente à DM<sup>21</sup>.

A ablação do DE em porquinhos da índia, mostrou alterações citoquímicas nos fibrócitos tipo 1 e tipo 2, antes do desenvolvimento da hidropsia<sup>5</sup>. Estudos anteriores, já relatavam alterações nos fibrócitos tipo 1 e tipo 2, sendo os tipo 1 os mais afectados<sup>5</sup>. Os fibrócitos tipo 1, mostraram um aumento da imunocoloração para o cotransportador NaK<sub>2</sub>CL, envolvido na regulação do volume celular em resposta ao stress osmótico e uma diminuição na imunocoloração para o aminoácido taurine, que atua como osmótico, e para a cinase C-Jun-N-terminal (JNK).<sup>5</sup> Portanto, um aumento da imunocoloração para NaK<sub>2</sub>Cl e uma diminuição para o taurine, sugere que os fibrócitos tipo 1 se encontram em stress osmótico, correspondendo estas alterações a mecanismos compensatórios, que visam regular o volume da célula<sup>5</sup>. Uma diminuição na JNK, indica que os fibrócitos tipo 1, estarão em stress provavelmente devido a alterações na perilinfa, induzida pelo procedimento cirúrgico<sup>5</sup>. Estas alterações na perilinfa interferem com a reciclagem dos iões de potássio, resultando numa desregulação osmótica e consequente expansão do compartimento endolinfático<sup>4,5</sup>.

- **Disrupção da secreção de endolinfa**

A disrupção da secreção de endolinfa foi outro modelo que tentou explicar o surgimento da hidropsia endolinfática<sup>4</sup>. Este modelo foi testado, injetando-se endolinfa artificial no sistema endolinfático, essencialmente na cóclea<sup>22</sup>. Para volumes menores de endolinfa injetada, o potencial endococlear aumenta, devido à redução da corrente através do órgão de Corti à medida que este é deslocado para próximo da *scala tympani*<sup>22</sup>. Por outro lado, para maiores volumes ejetados, o potencial endococlear diminui devido, provavelmente, a trauma mecânico ou químico induzido no sistema<sup>22</sup>. No entanto, esta teoria que pretendia avaliar quais os efeitos da introdução iatrogénica de maiores volumes no espaço perilinfático, foi abandonada, uma vez que a homeostase da endolinfa parece

ser mais dependente do transporte iônico e dos gradientes osmóticos do que da secreção de mais volume<sup>4</sup>.

- **Mecanismos hormonais**

Várias hormonas têm sido associadas a efeitos na homeostasia da endolinfa, como é o caso da hormona antidiurética (ADH)<sup>4</sup>.

A elevação da ADH no plasma é frequentemente observada em doentes com DM<sup>23</sup>. Desta forma, Aoki *et al*, compararam doentes com DM e outros doentes com vertigem, de forma a avaliarem a associação entre os níveis de ADH, os níveis de stress e o desenvolvimento dos sintomas característicos da DM<sup>23</sup>. Constataram que durante as fases agudas da DM os doentes apresentaram níveis de ADH mais elevados, do que quando comparados com doentes em fase de remissão<sup>23</sup>. Por outro lado, constataram que em doentes com vertigem, não associada a DM, os níveis de ADH não sofreram alterações significativas nas fases aguda e de remissão<sup>23</sup>. Concluíram que a elevação plasmática de ADH, na fase aguda da DM, é associada à patogénese da DM e não ao stress, não existindo correlação entre os níveis de stress e os níveis de ADH<sup>23</sup>. Assim, é apoiada a teoria de Kumagani *et al*, que coloca a possibilidade da ADH suprimir a reabsorção de água, que ocorre no saco endolinfático, induzindo assim HE. Não se sabe, no entanto, o mecanismo preciso da associação entre a ADH e o desenvolvimento da HE<sup>23, 24</sup>.

- **Desequilíbrio hemodinâmico**

Muita evidência proveniente de estudos animais sugere que a fisiopatologia característica da DM é associada a alterações do fluxo sanguíneo coclear<sup>19</sup>.

Filipo *et al*, realizaram um estudo em que pretendiam avaliar a drenagem venosa da cabeça e do pescoço em 32 indivíduos com DM definitiva, comparando os resultados com um grupo de controlo saudável<sup>25</sup>. Os resultados obtidos mostraram a existência de um padrão vascular do sistema venoso cefalorraquidiano em indivíduos com DM definitiva<sup>25</sup>. Este comprometimento vascular afeta significativamente as áreas vasculares mais diretamente envolvidas na drenagem venosa do ouvido interno<sup>25</sup>. Assim, a estase venosa pode ser considerada um mecanismo patogénico adicional para o desenvolvimento da DM<sup>25</sup>.

- **Alergia e autoimunidade**

Desde há muitos anos que se considera que as alergias se encontram associadas à DM<sup>4</sup>.

Derebery *et al*, realizaram um estudo em que pretendiam determinar a prevalência de alergia numa população de indivíduos com DM<sup>26</sup>. Constataram que a prevalência de alergia aparenta ser muito maior em doentes com DM, em comparação com a população em geral e com a população que recorre a consultas de otorrino com outra sintomatologia<sup>26</sup>.

Relativamente à autoimunidade, assume-se que esta ocorre através de uma de três vias básicas, causando lesão tecidual na DM: 1º - auto-anticorpos dirigidos contra antígenos encontrados sobre ou dentro das células do tecido, 2ª - circulação e deposição de complexos antígeno-anticorpo com ativação do sistema de complemento e consequente destruição tecidual, 3º - uma reação inflamatória mediada por linfócitos T sensibilizados<sup>4</sup>. Esta hipótese é sustentada, uma vez que se verificou que a HE pode ser induzida experimentalmente, através da injeção de antígenos ou anticorpos monoclonais e a deposição de imunocomplexos circulantes pode produzir inflamação e interferir com a capacidade de filtração do SE<sup>4</sup>.

- **Predisposição genética**

Muitos mecanismos hereditários têm sido propostos ao longo dos anos, de forma a explicar os eventos que ocorrem na DM.

Aproximadamente 10% das pessoas com DM têm pelo menos um familiar, em primeiro ou segundo grau com esta doença<sup>27</sup>. A forma de transmissão da DM tem sido amplamente discutida, sendo geralmente autossómica dominante, observando-se também mecanismos de transmissão recessiva e mitocondrial<sup>27</sup>.

Estudos em famílias com alguns membros portadores de DM, resultou na descoberta de diferentes genes, possivelmente relacionados com a DM. Foram encontradas variantes patogénicas nos genes FAM 136 e DTNA, numa família com DM, enquanto que noutras três famílias diferentes, foram encontradas mutações nos genes PRKCB, DPT e SEMA3D<sup>27</sup>.

- **Falha na regulação da pressão no ouvido interno**

- Aqueduto coclear: estudos demonstraram que na DM, a diferença de pressão no ouvido médio foi significativamente maior durante os períodos de vertigem do que durante os períodos de remissão<sup>28</sup>. Isto sugere que a diferença de pressão pode estar intimamente relacionada com a vertigem inerente à DM<sup>28</sup>. Com base nestes achados e como o aqueduto coclear desempenha um papel importante na regulação e transmissão da igualdade de pressão entre o ouvido médio e o ouvido interno e devido à sua proximidade anatômica com a janela oval, doenças no ouvido interno, como a DM, apresentam condições nas quais pressões anormais no ouvido médio, podem desencadear ou piorar os ataques vertiginosos<sup>4</sup>.

- Aqueduto vestibular: alguns estudos têm demonstrado que o aqueduto vestibular é mais estreito em indivíduos com DM, do que na população em geral<sup>29</sup>. Um aqueduto vestibular mais estreito pode originar a saída de endolinfa e uma diminuição da sua absorção, proporcionando a formação de HE<sup>29</sup>. Causas secundárias, como são exemplo a sífilis, que bloqueia o aqueduto, e a labirintite viral, que estreita o aqueduto, acrescentam apoio adicional à hipótese de que alterações patológicas no aqueduto vestibular culminam no aparecimento de HE<sup>4</sup>.

## PERSPETIVAS FUTURAS – TÉCNICAS DE IMAGEM

Em 2007, Nakashima *et al*, reportaram a primeira visualização de HE *in vivo*, através de ressonância magnética nuclear (RMN)<sup>30</sup>.

Pyykko *et al*, usando RMN, constataram que nos doentes estudados, cerca de 90% tinham HE<sup>31</sup>. Verificaram também a existência de HE no ouvido não afetado em 65% dos doentes, colocando a hipótese da DM ser uma doença sistémica<sup>31</sup>.

Com o recurso à RMN observou-se que a HE vai progredindo durante o decorrer da doença<sup>32</sup>. A descoberta de HE em indivíduos sem patologia auditiva associada, permite supor a existência de uma HE assintomática antes do aparecimento da sintomatologia da DM<sup>32</sup>.

Tem-se demonstrado uma relação entre o grau de HE e a gravidade dos sintomas inerentes à DM, o que suporta a ideia que a HE apresenta um papel importante na progressão dos défices sensoriais<sup>33</sup>.

Apesar dos grandes avanços verificados na última década dos meios de imagem, ainda não existe um diagnóstico definitivo da DM, continuando esta a ser uma doença de exclusão, uma vez que nem todos os doentes com HE apresentam os sintomas característicos da DM. No entanto, a RMN deverá ser solicitada, sempre que se está perante um doente com sintomas compatíveis de DM, para se excluir outras doenças, nomeadamente do sistema nervoso central.

Uma das esperanças para o diagnóstico e tratamento da DM é conseguir-se no futuro, detetar *in vivo* alterações estruturais do ouvido interno. Assim seria possível compreender qual a verdadeira relação entre a HE e o desenvolvimento de sintomas característicos da DM.

## CONCLUSÃO

A DM continua a intrigar os especialistas, não existindo ainda um meio de diagnóstico *in vivo* que garanta com certeza absoluta o diagnóstico desta patologia. Desta forma e apesar de já ter sido descrita há mais de 100 anos, a morbidade inerente a esta doença continua a ser altíssima, comprometendo muito a qualidade de vida dos doentes.

A HE continua a ser o marcador histopatológico mais frequentemente encontrado *post mortem* em indivíduos que haviam sido portadores da DM.

Desenvolvimentos atuais e futuros de meios de diagnóstico que permitam determinar, entre outros, qual o motivo concreto para a formação de HE, poderão ajudar ao estabelecimento de guias de tratamento e diagnóstico que permitam uma melhor abordagem da doença. Atualmente, não existem guidelines que incluam as técnicas de imagem como critério para o diagnóstico de DM.

Torna-se então necessário continuar a investigar qual a fisiopatologia inerente a esta doença e desenvolver meios de diagnóstico que consigam inequivocamente confirmar esta patologia *in vivo*.

Este trabalho dividiu-se em duas partes. Numa primeira parte tentei abordar a DM numa perspetiva histórica, descrevendo as principais descobertas ao longo do século XX e XXI. Numa segunda parte, abordei a principal alteração patológica encontrada nesta doença, qual a etiopatologia que poderá levar ao seu desenvolvimento e quais as perspetivas futuras da DM.

## **AGRADECIMENTOS**

Quero agradecer aos meus pais, avós, namorada, amigos e a todos os que me acompanharam neste percurso.

## BIBLIOGRAFIA

1. Committee on Hearing and Equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. (1995) *Otolaryngol Head Neck Surg.* **113**,181-185.
2. Gürkov, R., Pyrkö, I., Zou, J. & Kentala, E. (2016) What is Menière's disease? A contemporary re-evaluation of endolymphatic hydrops. *J. Neurol.* **263**, 71–81.
3. Agrawal, Y. & Minor, L. B. (2010) Physiologic Effects on the Vestibular System in Meniere's Disease. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **43**, 985–993.
4. Oberman, B. S., Patel, V. A., Cureoglu, S. & Isildak, H. (2017)The aetiopathologies of Ménière's disease: a contemporary review. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* **37**, 250–263.
5. Merchant, S. N., Adams, J. C. & Nadol, J.B. (2005)Pathophysiology of Ménière's Syndrome: Are Symptoms Caused by Endolymphatic Hydrops? *Otology & Neurotology.* **26**, 74–81.
6. Söderman, A. H. *Morbidity in Meniere's disease; aspects on quality of life and triggering factors* (2002)
7. Lopez-Escamez, J. A. *et al.* (2015) Diagnostic criteria for Menière's disease. *Journal of Vestibular Research.* **25**, 1–7.
8. Moshtaghi, O., Sahyouni, R., Lin, H. W., Ghavami, Y. & Djalilian, H. R. A. (2016) Historical Recount: Discovering Menière's Disease and Its Association with Migraine Headaches. *Otol. Neurotol.* **37**, 1199–1203.
9. Cairns, H. . & Hallpike, F. R. C. (1938) Observations on the pathology of Meniere's syndrome. *Journal of Laryngology and Otology.* **53**, 625–155.
10. Wright, A. J. (1946) Ménière's Disease-A Critical Review. *J. Royal Society of Medicine* **39**, 809–812.
11. Hallpike, C. S. (1955) Meniere's disease. *Postgraduate Medical Journal* 330–340.
12. Kimura, R. S. & Schuknecht, H. F. (1965) Membranous hydrops in the inner ear of the guinea pig after obliteration of the endolymphatic sac. *Pract. oto-rhino-laryng* **27**, 343–354.
13. Merchant, Saumil N. & Thedinger, B. A. (1989) Meniere's syndrome and



- endolymphatic hydrops double-blind temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **96**, 873–883.
14. Yazawa, Y. & Kitahara, M. (1981) Electron microscopic studies of the endolymphatic sac in Meniere's disease. *Orl* **43**, 121–130.
  15. Brown, D. H., McClure, J. A. & Downar-Zapolski, Z. (1988) The membrane rupture theory of Menière's disease--is it valid? *The Laryngoscope* **98**, 599–601.
  16. Kimura, R. S. (1967) Experimental blockage of the endolymphatic duct and sac and its effect on the inner ear of the guinea pig. *American Otological Society* **52**, 664–687.
  17. Hornibrook, J., George, P., Spellerberg, M. & Gourley, J. (2011) HSP70 antibodies in 80 patients with 'clinically certain' Meniere's disease. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology* **120**, 651–655.
  18. Schuknecht, H. (1963) Meniere's disease: a correlation of symptomatology and pathology. *Laryngoscope* **73**, 651–665.
  19. Gibson, W. P. R. (1996) The Role of Electrocochleography in the Understanding the Pathophysiology of Ménière's Disease. *Auris Nasus Larynx* **23**, S12–S17.
  20. Nakashima, T. & Ito, A. (1981) Effect of increased perilymphatic pressure on endocochlear potential. *Ann Otol* **90**, 264–266.
  21. Michaels, L., Soucek, S. & Linthicum, F. (2010) The intravestibular source of the vestibular aqueduct. II: Its structure and function clarified by a developmental study of the intra-skeletal channels of the otic capsule. *Acta Otolaryngol.* **130**, 420–428.
  22. Salt, A. N. & Plontke, S. K. (2010) Endolymphatic Hydrops: Pathophysiology and Experimental Models. *Otolaryngol. Clin. North Am.* **43**, 971–983.
  23. Aoki, M., Ando, K., Kuze, B., Mizuta, K., Hayashi, T. & Ito, Y. (2005) The association of antidiuretic hormone levels with an attack of Meniere's disease. *Clin. Otolaryngol.* **30**, 521–525.
  24. Kumagami, H., Loewenheim, H., Beitz, E. *et al.* (1998) The effect of anti-diuretic hormone on the endolymphatic sac of the inner ear. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.*

**436**, 970–975.

25. Filipo, R., Ciciarello, F., Attanasi, G., Mancini, P., Covelli, E., Fedele, F., Agati, L. & Viccaro, M. (2013) Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with Ménière's disease. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology* **272**, 77–82.
26. Derebery, M. J. & Berliner, K. I. (2000) Prevalence of allergy in Meniere's disease. *Otolaryngology - Head Neck Surg.* **123**, 69–75.
27. Gallego-Martinez, A., Espinosa-Sanchez, J. M. & Lopez-Escamez, J. A. (2018) Genetic contribution to vestibular diseases. *Journal of Neurology* **265**, 29–34.
28. Morinaka, S. & Nakamura, H. (2004) Middle ear pressure in patients with dizziness. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* **113**, 906–913.
29. Gursel, B., Ylmazer, C., Sennaroglu, G., Sennaroglu, L. & Basaran, F. (2001) Relationship of Vestibular Aqueduct and Inner Ear Pressure in Ménière's Disease and the Normal Population. *The Laryngoscope* **111**, 1625–1630.
30. Nakashima, T. *et al.* (2007) Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *The Laryngoscope* **117**, 415–420.
31. Pyykkö, I., Nakashima, T., Yoshida, T., Zou, J. & Naganawa, S. (2013) Ménière's disease: a reappraisal supported by a variable latency of symptoms and the MRI visualisation of endolymphatic hydrops. *BMJ Open* **3**, 1-10.
32. Nakashima, T., Pyykkö, I. *et al.* (2016) Meniere's Disease. *Nature Reviews Disease Primers* **2**, 1–18.
33. Gürkov, R., Flatz, W., Louza, J., Strupp, M., Ertl-Wagner, B. & Krause, E. (2012) In vivo visualized endolymphatic hydrops and inner ear functions in patients with electrocochleographically confirmed Ménière's disease. *Otology & Neurotology* **33**, 1040–1045.